# ¿Profilaxis con Cloroquina y/o Hidroxicloroquina para COVID-19?

# COVID-19 Chloroquine and/or Hydroxychloroquine prophylaxis?

*Glen Andrés Silva Rojas [1], Daniel Alfredo Espín Bayona [2], Carlos Andrés Espín Bayona [3], Harold Reynaldo Farfán Cano [4], Galo Guillermo Farfán Cano [5], Kevin Joshua Silva Rojas [6]*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Fecha de recepción: abril 2, 2020.
Fecha de aceptación: mayo 11, 2020.

[1] Estudiante de la Carrera de Medicina. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
E-mail: glennsilva13@gmail.com
Código ORCID:
https://orcid.org/0000-0002-2617-4741

[2] Estudiante de la Carrera de Biotecnología. Universidad Politécnica Salesiana.
E-mail: danielespin98@gmail.com
Código ORCID:
https://orcid.org/0000-0002-5444-1827

[3] Estudiante de la Carrera de Medicina. Universidad de Guayaquil.
E-mail: carlos_acespin@gmail.com
Código ORCID:
https://orcid.org/0000-0001-5646-1373

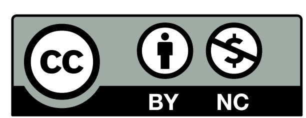
[4] Estudiante de la Carrera de Medicina. Universidad de Guayaquil.
E-mail: harold.farfanc@ug.edu.ec
Código ORCID:
https://orcid.org/0000-0002-9993-5783

[5] Sociedad de Infectología del Guayas, Universidad Rey Juan Carlos, Universidad de Guayaquil, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos.
E-mail: galofarcan@gmail.com
Código ORCID:
https://orcid.org/0000-0001-8447-5764

[6] Estudiante de la Carrera de Odontología. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
E-mail: 3bsilvarojas@gmail.com
Código ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-0041-9015

CITACIÓN: Silva Rojas, G. et al (2020). ¿Profilaxis con Cloroquina y/o Hidroxicloroquina para COVID-19? Investigatio, 15, 1–10. doi:10.31095/investigatio.2020.15.1

ENLACE DOI:
http://dx.doi.org/10.31095/investigatio.2020.15.1




**Resumen**

Efectuando una búsqueda en los meta buscadores de Pubmed, HINARI y Scielo con los términos “prophylaxis” “Hydroxychloroquine” y “COVID-19” enlazados por el operador booleano AND, de igual forma se utilizaron los términos “Chloroquine” “prophylaxis” y “COVID-19”, enlazados por el operador booleano AND. La búsqueda con el término “Hydroxychloroquine” no arrojó ningún resultado, mientras que la búsqueda con el término “Chloroquine” arrojó dos publicaciones en HINARI, de las cuales se descartó una por no mencionar el uso de la cloroquina (o la hidroxicloroquina) como alternativa terapéutica. Con respecto al uso como profilaxis para prevenir la infección por SARS-CoV-2 con CQ o HCQ, no contamos con evidencia que permita extrapolar o tan siquiera recomendar un esquema con tales fines.

**Palabras Clave:**

*Coronavirus; Síndrome Respiratorio Agudo Grave; Profilaxis Pos exposición; Prevención & control; Neumonía Viral.*

**Clasificación JEL:** XXX.

**Abstract**

Searching the Pubmed, HINARI and Scielo meta-searches with the terms "prophylaxis" "Hydroxychloroquine" and "COVID-19" linked by the Boolean operator AND, the terms "Chloroquine" "prophylaxis" and "COVID-19", linked by the Boolean operator AND, were also used. The search for the term "Hydroxychloroquine" yielded no results, while the search for the term "Chloroquine" yielded 2 publications in Hinari, of which 1 was discarded for not mentioning the use of chloroquine (or hydroxychloroquine) as a therapeutic alternative. With respect to use as prophylaxis to prevent SARS-CoV-2 infection with CQ or HCQ, we have no evidence to extrapolate or even recommend a scheme for such purposes.

**Keywords:**

*Coronavirus; Severe Acute Respiratory Syndrome; Post-exposure prophylaxis; Prevention and control; Viral pneumonia.*

**JEL Classification:** XXX.



ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

## Introducción

El SARS-CoV-2 [miembro de la familia Coronaviridae] virus ARN envueltos, de amplia distribución entre otros mamíferos [humanos, murciélagos, etc.], reptiles y aves, que usualmente ocasionan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas, es considerado una cepa hermana del virus causante del brote de SARS de 2002 (Zhu et al, 2020); es un beta coronavirus estimado en un conjunto de mutaciones a partir de otra variante de origen animal, siendo el postulamiento de origen en murciélagos con huésped intermedio indeterminado, aunque se ha reportado una similitud alta al Coronavirus de los pangolines sobre el de los murciélagos [Pangolin-CoV, bat-SL-CoVZC45 o el Bat-CoV RaTG13] (Kim et al, 2020; Lam et al., 2020; Zhang, Wu & Zhang, 2020).

Al 26 de marzo de 2020 alcanzó un total de 529.591 casos confirmados y 23.970 muertes reportadas en todo el mundo (CSSE & JHU, 2020). Además, se ha propuesto el uso de ciertos fármacos para el tratamiento del COVID-19, con base en reportes favorables de esquemas que aún están en fase de experimentación (Cao et al., 2020; Cennimo, 2020; Chen et al., 2020; Gautret et al., 2020; Lau et al., 2013; Ministerio de Sanidad, 2020; Sheahan et al., 2020; Zhou, Dai & Tong, 2020).

Con base en los resultados previos también existe la propuesta de utilizar cloroquina o hidroxicloroquina como profilaxis para el personal de sanitario que efectúa atención a pacientes con COVID-19 (Coello, 2020); por ello se establece la importancia de recordar los mecanismos de acción de estos fármacos contra la infección por SARS-CoV-2, así como, determinar si existen datos publicados que avalen el uso como profiláctico para COVID-19.

## Metodología

Al 27 de marzo de 2020 se efectuó una búsqueda en los metabuscadores de Pubmed, HINARI y Scielo con los términos "*prophylaxis*" "*Hydroxychloroquine*" y "COVID-19" enlazados por el operador booleano AND, la cual no arrojó ningún resultado; así también se efectuó la búsqueda con el término "*Chloroquine*" "*prophylaxis*" y "COVID-19", enlazados por el operador booleano AND que arrojó dos publicaciones en HINARI, mismas que fueron revisadas; se descartó una por no hacer mención de la cloroquina (o la hidroxicloroquina) como alternativa terapéutica para el manejo de COVID-19.

Se decidió utilizar los mismos términos y operador booleano, en el metabuscador Google académico, y se seleccionaron nueve publicaciones para elaborar la discusión, con el criterio de inclusión de mención de la cloroquina o hidroxicloroquina como agentes terapéuticos; el enfoque seleccionado para la elaboración de la presente revisión fue análisis-síntesis, la finalidad era encontrar evidencia que respalde el uso de hidroxicloroquina o cloroquina como profilaxis para COVID-19 entre los profesionales sanitarios. Para la elaboración de esta revisión, no se consideró analizar otras alternativas


*INVESTIGATIO* No. 15, Edición Especial, octubre 2020, pp. 1-10,

ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

terapéuticas, dentro de la bibliografía consultada.

Se efectuó una ampliación de la búsqueda previamente relatada el 11 mayo de 2020, a sugerencia de los pares revisores ciegos, con la finalidad de ampliar, con base en la evidencia reportada a esa fecha, la información acerca de la seguridad de la HCQ o la CQ como terapéutica o profilaxis en pacientes con COVID-19 (Geleris et al., 2020).

**Resultados**

Se realizó el análisis y síntesis de los aspectos fundamentales para el uso de CQ o HCQ, a partir de los resultados obtenidos al 24 de marzo de 2020, de la búsqueda efectuada en HINARI, *Scielo* y *Pubmed*; dentro de la búsqueda metodológica, sólo se halló una publicación que contenía información acerca del uso de CQ.

*Fundamentos para la aplicación de cloroquina e hidroxicloroquina como alternativas terapéuticas*

Se ha mencionado aparte de su efecto antipalúdico, por parte de la Cloroquina otros efectos potenciales como efectos antivirales (de ahí su uso en algunas enfermedades de este tipo), y como droga modificadora de enfermedades reumatológicas; además de haber sido mencionada como un potente inhibidor de SARS-CoV por interferir con el ACE2, que es el sitio de anclaje de la proteína S del SARS-CoV; el uso de CQ e HCQ se fundamenta en la afinidad competitiva de los fármacos con el punto de anclaje viral por parte del SARS-CoV-2 de estas con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (similar al SARS-CoV), ya que como se ha mencionado es el único receptor de entrada celular (ya que no detectaron el uso de otros receptores de entrada a la célula que habitualmente usan los coronavirus, tales como aminopeptidasa N y dipeptidil peptidasa); así, el bloqueo de la unión de la proteína S a ACE2 es considerado un factor clave para el desarrollo de estudios de tratamiento de la infección por SARS-CoV (Zhang & Liu, 2020).

De la búsqueda efectuada en mayo 11 de 2020, se seleccionaron dos preprints y un artículo publicado, ya que correspondían a estudios observacionales.

**Discusión**

*Aspectos farmacológicos de la Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ)*

Las reacciones adversas son variadas, desde efectos inespecíficos hasta complicaciones severas relacionadas con el consumo prolongado y altos niveles de toxicidad como partículas blancas difusas en la córnea, degeneración macular y retinopatía; distonía, discinesia, puede ocasionar supresión del nódulo sinoauricular (promoviendo una arritmia o choque); en casos graves el síndrome de Ass provocando la muerte, así como, hemólisis, anemia aplásica, agranulocitosis reversible y trombocitopenia, entre otros; por lo cual su consumo debe ser tomado


*INVESTIGATIO* No. 15, Edición Especial, octubre 2020, pp. 1-10,

ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

con cautela y vigilado de forma estricta (Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia 2020; PubChem, 2020).

*Fundamentos para el uso de CQ e HCQ como terapéutica de COVID-19*

Tanto la CQ como la HCQ han sido mencionadas como agentes eficientes para lograr una impronta en la mejoría clínica del COVID-19 y un aclaramiento viral más rápido de SARS-CoV-2; las dosis experimentales usadas de HCQ son 1200 mg como dosis máxima tolerable y para CQ 500 mg., respectivamente (Zhou, Dai & Tong, 2020).

En Marsella, en un estudio no aleatorizado, se proveyó a los participantes de sulfato de HCQ oral de 200 mg, tres veces al día durante diez días, en 36 de 42 pacientes (media de edad 52, infección del tracto respiratorio superior 12, e infección de tracto respiratorio bajo 6); a los pacientes que rechazaron la HCQ, o que cumplieran algún criterio de exclusión, como controles (n=16), siendo el objetivo primario el aclaramiento viral al día 6 de la inclusión; reportaron 3 pacientes con requerimientos de traslado a terapia intensiva y 1 fallecimiento al día 3 de la inclusión en el estudio, con PCR negativo en el día 2; el único paciente que abandonó el estudio presentó náuseas en el día 3 de tratamiento, mientras que 1 paciente abandonó el hospital al tercer día, y fue con PCR negativo a los días 1 y 2 (Gautret et al., 2020; PubChem, 2020).

Colson y colaboradores realizaron la revisión de 20 estudios clínicos provenientes de diversos hospitales de China, en los cuales se encontró que el uso de CQ e HCQ como medida terapéutica podría mejorar la evolución clínica de pacientes complicados con neumonía por infección del COVID-19, mismo en el que se recomienda la terapia con CQ a dosis de 500 mg dos veces al día para pacientes con cuadros leves, moderados y severos; el uso de drogas con efecto antiviral (especialmente en estadios tempranos del inicio de los síntomas) permite disminuir la diseminación de la infección, al reducir la carga viral en las secreciones respiratorias de los pacientes (en el caso del SARS-CoV-2 la eliminación de viriones en las secreciones tiene una media de 5-6 días desde el inicio de los síntomas y puede prolongarse hasta 14 días), de ahí que administrar esquemas profilácticos permitan reducir el riesgo de infección; para la instauración de esquemas profilácticos hay que considerar la reserva de disponibilidad del fármaco (como el caso de HCQ que tienen indicación profiláctica solo en la malaria, y que se utiliza habitualmente como droga modificadora de enfermedades reumáticas); Yao et al. (2020) han descrito la actividad antiviral in vitro de la CQ e HCQ contra SARS-CoV-2 utilizando células Vero infectadas con el virus, determinando que dicha actividad fue más potente en la HCQ (sulfato de hidroxicloroquina 400 mg dos veces al día) que en la CQ; así


*INVESTIGATIO* No. 15, Edición Especial, octubre 2020, pp. 1-10,

ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

Mitjá & Clotet (2020), analizaron que pese a los resultados favorables, los estudios se efectuaron en muestras pequeñas, y se concuerda en que no son concluyentes al momento (al menos desde el punto de vista del manejo clínico); por tanto de lo anteriormente expuesto, se puede extrapolar que la CQ y la HCQ tienen efecto antiviral contra SARS-CoV, SARS-CoV-2 y otros coronavirus, y que la hidroxicloroquina tiene una potencia relativamente más alta contra SARS- CoV-2. (Colson, Rolain, Lagier, Brouqui & Raoult, 2020; Wang et al., 2020).

Delvecchio et al. (2016), demostraron que la CQ inhibe la actividad viral del Zika; Keyaerts et al. (2004), describieron que a CQ tiene actividad antiviral contra los coronavirus (específicamente contra el SARS-CoV, así como también de HCoV del grupo α y HCoV-229E), e incluso propusieron que puede considerarse para su uso inmediato en la prevención y el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV; la dosis utilizada de CQ (fosfato de cloroquina) en pacientes con COVID-19 en China, fue de 500 mg dos veces al día durante 10 días, la cual en los casos de aparición de eventos adversos gastrointestinales puede ajustarse a 500 mg cada día, o incluso (en casos de efectos adversos graves) descontinuarse, el aclaramiento viral puede observarse a los 3 días, pero se sugiere completar un esquema corto de al menos 5 días; tanto la CQ como la HCQ, pueden afectar la replicación de varios virus al interactuar con la entrada viral mediada por el endosoma o las etapas tardías de la replicación de los virus envueltos (Delvecchio et al., 2016; Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia 2020; Keyaerts, Vijgen, Maes, Neyts & Ranst, 2004; PubChem, 2020; Savarino, Boelaert, Cassone, Majori & Cauda, 2003).

Kearney (2020), menciona el uso de cloroquina como medida terapéutica con aparentes resultados prometedores, inhibiendo la exacerbación del cuadro neumónico y promoviendo la conversión viral negativa, recomendando la incorporación de la misma a la próxima guía de prevención, diagnóstico y tratamiento de neumonía causada por COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de China, sin embargo, se constata que no puede ser incluida en la misma; dentro del mismo trabajo se exponen que molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, visión borrosa, insomnio, hipersensibilidad, retinopatía y prolongación del intervalo QT formaron parte de la mayoría de manifestaciones adversas al medicamento (Kearney, 2020).

Chan & Su (2020), con base en la experiencia de la profilaxis antipalúdica con CQ, así como la profilaxis con inhibidores de neuraminidasa en los brotes de Influenza (donde el uso de estos agentes farmacológicos redujeron el riesgo de desarrollar influenza), mencionan como profilaxis para COVID-19 el uso de CQ en dosis de 8mg/kg/día por 3 días, posterior a la



*INVESTIGATIO* No. 15, Edición Especial, octubre 2020, pp. 1-10,

ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

exposición si se encuentra asintomático; en casos sintomáticos o exposición prolongada, se sugiere el uso "crónico" de CQ a dosis de inicio de 500 mg/día en grupos de alto riesgo con área de transmisión local por 30 días, seguido de una reducción a 250 mg/día (este último esquema basado en el incremento y acumulación en pulmón y otros órganos del fármaco después de dosis altas repetidas, así como, la toxicidad acerca del uso prolongado del fármaco); concluyendo que la profilaxis con CQ (el cual se encamina como un candidato para la profilaxis antiviral de SARS-CoV-2) se dé dentro de un ensayo clínico amplio.

Magagnoli et al. (2020), ante la aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) del uso de HCQ para el tratamiento de COVID-19, con una escasa evidencia de calidad científica, efectuaron un estudio observacional en veteranos de los Estados Unidos hospitalizados con COVID-19; con un total de 368 participantes con media de edad de 68 años, mayoritariamente de etnia negra (236), seguido de etnia blanca (105) y otras etnias (27); 97 recibieron HCQ y 158 HCQ + Azitromicina, y el resto de la población como grupo control; el 27.8% de las muertes se presentó en la población que recibió HCQ en monoterapia, seguido de un 22,1% en los que recibieron HCQ + Azitromicina, en comparación con que el 11.4% en el grupo control; estableciéndose un cociente de riesgo de 2.61 en el grupo con HCQ y 1.14 en el grupo con HCQ y Azitromicina, por lo cual se concluyó un mayor riesgo de mortalidad en monoterapia con HCQ, y con HCQ + azitromicina en la población estadounidense, en comparación con el grupo control.

Un estudio retrospectivo se realizó en una población de 568 pacientes de un hospital de Wuhan, específicamente pacientes críticamente enfermos, con una media de edad de 68 años, de los cuales sólo 48 recibieron HCQ, observando un aparente descenso de la mortalidad en los pacientes que recibieron HCQ 18,8% (n=48), en comparación con aquellos que no la recibieron 45,8% (n=520) (Yu, Wang & Li, 2020).

Por otro lado, Generis et al. (2020) efectuaron un estudio observacional sobre el uso de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19, con una población de 1446 pacientes adultos 1376 cumpliendo criterios de inclusión y exclusión; la media de edad fue entre 60 y 79 años, mayoritariamente de sexo femenino, siendo la mayoría de casos de etnia hispana, seguida por la afroamericana; entre las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes fueron la hipertensión seguida de la diabetes; el estudio dividió a los pacientes en dos subgrupos, uno que recibió HCQ (n=811) y el que no recibió HCQ (n=274), en el grupo que recibió HCQ a 486 se les adicionó azitromicina, a 58 tocilizumab y a 22 remdesivir. Sobre la media del seguimiento a los 22.5 días 346 pacientes presentaron un evento de punto final primario (166 muertes sin intubación, y 180 con intubación); concluyendo que pese a que no hubo una asociación significativa entre el uso de HCQ y el riesgo de intubación o muerte



*INVESTIGATIO* No. 15, Edición Especial, octubre 2020, pp. 1-10,

ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

al ser un estudio de diseño concéntrico puede tener una limitación a la hora de intentar generalizar sus resultados, por lo tanto, Generis et al. (2020) recomiendan que los resultados de su estudio no deban ser tomados para descartar ni el riesgo ni el beneficio de una potencial terapia con HCQ con base en el diseño del estudio y el intervalo de confianza.

## Conclusiones

Como ya fue tratado, las mismas propiedades antivirales por competencia con el sitio de anclaje de las proteínas S del SARS-Cov-2, convierten a la terapéutica con CQ e HCQ en una alternativa muy prometedora para la infección por COVID-19, sin embargo, también es imprescindible considerar que muchos de estos estudios se encuentran hasta el momento en fase experimental, o concluyen con la necesidad de realizar una investigación con mayor profundidad, razón por la cual es preciso proseguir con cautela al momento de realizar una indicación terapéutica.

Una de las primeras combinaciones propuestas es la de HCQ con azitromicina, el reporte comunica resultados alentadores; no obstante, al considerar sesgos como el número de participantes o la exclusión de embarazadas, se concluye que la aplicación de este esquema como tratamiento para la infección por COVID-19, necesita de una evaluación más exhaustiva, haciendo pertinente la elaboración de un protocolo más amplio que incluya poblaciones susceptibles de neumonía grave, así como, reportar las complicaciones asociadas al tratamiento con la finalidad de proveer de forma segura, opciones terapéuticas efectivas a los pacientes.

Con respecto al uso como profilaxis para prevenir la infección por SARS-CoV-2 con CQ o HCQ, no se cuenta al momento con evidencia que permita tan siquiera recomendar un esquema con tales fines; sin embargo, una de las publicaciones mencionó la profilaxis con CQ, recomendando el inicio de un ensayo clínico que avale su uso, motivo por el cual proponemos que se recabe la firma de consentimiento informado previo al inicio de la profilaxis con HCQ (ya que el mismo se basa en un efecto más potente in vitro, reportado con este fármaco) para el personal sanitario, y que este esquema se administre dentro del contexto de un ensayo clínico.

La evidencia actualizada nos debería orientar a considerar las diferencias étnicas, como un factor modificador de los resultados del uso terapéutico de HCQ en los pacientes con COVID-19, por lo cual, en los diseños de los estudios que se enfoquen en el uso profiláctico o terapéutico de este fármaco, habría que analizar de forma detenida los resultados acordes a cada población y etnia, y establecer si existe una correlación.

## Referencias

Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., & Fan, G. et al. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. doi: 10.1056/nejmoa2001282



*INVESTIGATIO* No. 15, Edición Especial, octubre 2020, pp. 1-10,

ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

Cennimo, D. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management: Approach Considerations, Medical Care, Prevention. Retrieved 1 April 2020, from https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment

Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Retrieved 1 April 2020, from https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html

Chang, R., & Sun, W. (2020). Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is Now. doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., & Han, Y. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 395(10223), 507-513. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7

Coello, C. (2020). Expertos advierten sobre el uso de hidroxicloroquina como profilaxis en personal sanitario. Edición Médica. Retrieved from https://www.edicionmedica.ec/secciones/profesionales/expertos-advierten-sobre-el-uso-hidroxicloroquina-como-profilaxis-en-personal-sanitario-95544

Colson, P., Rolain, J., Lagier, J., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932

CSSE, & JHU. (2020). Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Retrieved 1 April 2020, from https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

Delvecchio, R., Higa, L., Pezzuto, P., Valadão, A., Garcez, P., & Monteiro, F. et al. (2016). Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. Viruses, 8(12), 322. doi: 10.3390/v8120322

Gautret, P., Lagier, J., Parola, P., Hoang, V., Meddeb, L., & Mailhe, M. et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal Of Antimicrobial Agents, 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Gorbalenya, A., Baker, S., Baric, R., de Groot, R., Drosten, C., & Gulyaeva, A. et al. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. doi: 10.1101/2020.02.07.937862

Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., & Hripcsak, G. et al. (2020). Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal Of Medicine, 1-8

Kearney, J. (2020). Chloroquine as a Potential Treatment and Prevention Measure for the 2019 Novel Coronavirus: A Review. doi: 10.20944/preprints202003.0275.v1

Keyaerts, E., Vijgen, L., Maes, P., Neyts, J., & Ranst, M. (2004). In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochemical And Biophysical Research Communications, 323(1), 264-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085

Kim, J., Chung, Y., Jo, H., Lee, N., Kim, M., & Woo, S. et al. (2020). Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19. Osong Public Health And Research Perspectives, 11(1), 3-7. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.1.02



ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

Lam, T., Shum, M., Zhu, H., Tong, Y., Ni, X., & Liao, Y. et al. (2020). Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0

Lau, S., Lau, C., Chan, K., Li, C., Chen, H., & Jin, D. et al. (2013). Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. Journal Of General Virology, 94(12), 2679-2690. doi: 10.1099/vir.0.055533-0

Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T., Hardin, J., Sutton, S., & Ambati, J. (2020). Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920

Ministerio de Sanidad. (2020). Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. España: Ministerio de Sanidad.

Mitjà, O., & Clotet, B. (2020). Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. The Lancet Global Health. doi: 10.1016/s2214-109x(20)30114-5

Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia (2020). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert Consensus on Chloroquine Phosphate for the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 43(3), 185–188. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009

PubChem. (2020). Chloroquine phosphate: Compound Summary. Retrieved 1 April 2020, from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroquine-phosphate

Savarino, A., Boelaert, J., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. The Lancet Infectious Diseases, 3(11), 722-727. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5

Sheahan, T., Sims, A., Leist, S., Schäfer, A., Won, J., & Brown, A. et al. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nature Communications, 11(1). doi: 10.1038/s41467-019-13940-6

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., & Xu, M. et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, 30(3), 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., & Niu, P. et al. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Diseases. doi: 10.1093/cid/ciaa237

Yu, B., Wang, D., & Li, C. (2020). Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.27.20073379

Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. Journal of Medical Virology, 92(5), 479-490. doi: 10.1002/jmv.25707

Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of 2019-nCoV Associated with Outbreak of COVID-19. Current-Biology-D-20-00299. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3542586. doi: 10.2139/ssrn.3542586.



ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336

Zhou, D., Dai, S., & Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. doi: 10.1093/jac/dkaa114

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., & Song, J. et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal Of Medicine, 382(8), 727-733. doi: 10.1056/nejmoa2001017



ISSN: 1390 - 6399 • ISSN-e: 2602 - 8336